October 1991
(edited March 1992)

Dinoseb

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for dinoseb in drinking water is 0.01 mg/L (10 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Dinoseb, or 2,4-dinitro-6-*sec*-butylphenol, is a selective non-systemic herbicide and desiccant with moderate use in Canada (50 000 to 300 000 kg active ingredient per year).[1,2] It is marketed as an oil formulation or ammonium salt. Dinoseb is effective in the control of many broadleaf weeds in such crops as cereals, seedling alfalfa and peas and is also used for pre-emergence control of annual weeds in beans, peas and potatoes and for control of runners and suckers in raspberries and strawberries.[3]

Technical dinoseb has a melting point between 38 and 42°C and is therefore a solid or liquid, depending on the ambient temperature. The pure compound is very soluble in water (52 g/L at 20°C) and is soluble in most organic solvents.[4] Dinoseb has a vapour pressure of 10 Pa at 20°C.[5]

Dinoseb is considered to be of intermediate to high mobility in silt loam, sandy soils, sandy loam and silty clay loam soils.[6] It is considered by Agriculture Canada to have a high potential for leaching based on its soil half-life and its soil organic carbon partition coefficient,[1,2] although in some experiments dinoseb could not be leached from the top 30 cm of soil in the first year after application.[7] It has been reported to persist for about two to four weeks after application.[7,8]

Dinoseb was degraded by three strains of *Azotobacter* to 6-acetamido-2-*sec*-butyl-4-nitrophenol.[9] Less than 1% of dinoseb applied to bean leaves exposed to full sunlight for 20 hours in three days was degraded.[10] Dinoseb was photodegraded when applied to a sandy loam soil under natural sunlight in California (half-life 14 hours) and under artificial light (half-life 30 hours).[11]

In aqueous media, dinoseb was found to be relatively stable at pH 5, 7 and 9 at 25°C over a 30-day period.[12] In surface water under natural sunlight, dinoseb had a half-life of 14 to 18 days; with artificial light, the half-life was 42 to 58 days.[13]

Exposure

Dinoseb was detected in 14 of 406 samples taken from municipal and private water supplies in Prince Edward Island (11/40), Ontario (3/7), Manitoba and Alberta between 1978 and 1987 (detection limits 0.05 to 1.3 µg/L). The highest concentration recorded was 16.2 µg/L, observed in a well in P.E.I.[14] None of over 900 samples of 115 municipal drinking water supplies in Alberta had detectable levels of dinoseb (detection limit 0.15 µg/L) during 1984 to 1990.[15] Of 45 well water samples from farms in New Brunswick where dinoseb had been used in the two years prior to sampling (1988), 15% had detectable dinoseb residues ranging from 0.4 to 12.4 µg/L.[16] Twenty-three of 102 samples from farm wells (some duplicates) contained dinoseb at trace levels or above (detection limit 0.4 µg/L); 12 of the 23 were from one farm, where high levels (up to 200 µg/L) were suspected to be due to contamination at the well head, whereas most of the remainder contained dinoseb at or below 10 µg/L.[17] A total of 596 Ontario farm wells suspected of contamination with dinoseb were sampled during two periods between 1969 and 1984; positive results (detection limits 0.01 to 0.05 µg/L) were found in approximately 1% of samples, with concentrations ranging from 0.01 µg/L (mainly due to drift during spraying) to 1000 µg/L (due to spills nearby).[18,19]

In the United States, dinoseb was found in one of 79 surface water samples at a maximum concentration of 1 µg/L. Groundwater samples were positive in 29 of 819 cases; the 85th percentile of all non-zero samples was 10 µg/L, with a maximum of 100 µg/L.[20]

Few data are available pertaining to residues of dinoseb in consumer food products. Crops treated with dinoseb showed no detectable residues; therefore, no maximum limits other than the general value of 100 µg/L have been assigned.[21] The U.S. Food and Drug

Administration examined 70 food items in 1985 and 1986 for dinoseb residues and found positive results for only one cotton meal sample. No residues were detected in shelled or unshelled peanuts or in sweet, red or white potatoes from three different areas of the United States.[22]

Based on negligible residue limits for dinoseb of 100 µg/L established by the Department of National Health and Welfare for crops treated with dinoseb, the theoretical maximum daily intake of dinoseb from food is 0.042 mg/d, or 0.0006 mg/kg bw per day.[21]

Analytical Methods and Treatment Technology

A gas chromatographic method with electron capture detection is used for the analysis of dinoseb in water, following extraction of the sample with ethyl ether, hydrolysis with potassium hydroxide and conversion to the methyl ester using diazomethane. The detection limit of this method is approximately 0.07 µg/L.[23]

Methods for removal of dinoseb from drinking water include activated carbon and ion exchange.[24] Almost total (99.98%) removal from contaminated lake water was achieved with three activated carbon columns operated in series.[25] Anion exchange (Amberlite IRA-400) was found to adsorb dinoseb to less than the detection limit.[26] Point-of-use water devices based on activated carbon are expected to be effective for removal of dinoseb from individual supplies.

Health Effects

Dinoseb is well absorbed by both oral and dermal routes. A study with rabbits showed that 66% of a single oral dose of 3 mg/kg bw was absorbed. Dermal application resulted in 68% absorption after one week.[21] Penetration through the skin was found to be age-related, being more absorbed in the adult female rat (86 to 93%) than in young rats.[27]

Dinoseb was about 50% metabolized after 24 hours in adult mice after both oral and intraperitoneal routes of administration, but only 15 and 43% were metabolized in the embryo after oral and intraperitoneal administration, respectively. No appreciable amounts of dinoseb were shown to accumulate in the blood, liver or kidney. Tissue levels in the embryo never exceeded 2.5% of maternal plasma levels regardless of route of administration.[28] The products of metabolism include nitroamino-, diamino- and dinitrophenols.[24] In Sherman strain rats fed a diet of dinoseb for 60 days (0 to 500 ppm), residue levels were found to be dose-dependent and decreased as follows: blood > faeces > urine > adipose tissue > brain > liver.[29]

A number of poisoning incidents including fatalities have been reported for people ingesting concentrated dinoseb or exposed dermally in occupational settings. Symptoms of acute poisoning include vomiting, pain and swelling of the eyes, deteriorated vision, headache, malaise, lassitude, sweating, anorexia, pain in the chest and abdomen, excessive thirst, insomnia, loss of weight, generalized yellow staining of the skin and shortness of breath. Personality changes in affected individuals have also been documented. Dinitrophenol compounds used as weight-reducing agents in the 1930s induced cataracts.[30] Dinoseb is very toxic to humans and is believed to act by uncoupling oxidative phosphorylation.[4,21]

The acute toxicity of dinoseb is high, with oral LD_{50}s of 37 to 58 mg/kg bw for rats and 25 mg/kg bw for guinea pigs. The acute percutaneous LD_{50} is 50 mg/kg for rats, 80 to 200 mg/kg for rabbits and 500 mg/kg for guinea pigs. Mild skin and eye irritations have also been observed in rabbits. In male rats (strain not given) given dinoseb (99% purity) at dietary concentrations of 0, 1.35, 2.7, 5.4 or 13.5 mg/kg per day for six months, increased liver weight was observed at 5.4 mg/kg per day, as was increased mortality at the highest dose level.[31] In a 90-day dog study conducted in 1967 in which dinoseb was administered in the diet at 0, 50, 100 or 200 ppm, effects on the heart (endocarditis) were noted at the highest dose level; the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was 100 ppm, or approximately 3.8 mg/kg bw.[21]

Four groups of rats (60 per sex per dose, strain not given) were fed dinoseb (purity unspecified) in the diet for up to two years at concentrations equivalent to 0, 1, 3 or 10 mg/kg bw per day. No dose-related changes in histopathology, haematology, blood chemistry or other parameters were found, but there was a dose-related decrease in mean thyroid weight in all treated males. The lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) established for this study was 1 mg/kg bw per day.[32] Insufficient details are available to evaluate the significance of the reported effects.

In an oncogenicity study conducted in CD-1 mice (50 per sex per dose) administered doses of 0, 1, 3 or 10 mg/kg bw per day in the diet for 100 weeks, the most noteworthy finding was the occurrence of cataracts in both sexes at 3 and 10 mg/kg bw per day dose levels. All dose levels were shown to have adverse effects on male reproductive organs, including hypospermato- genesis and degeneration of the testes, but in a non-dose-related manner. It was also reported that dinoseb induced changes in the appearance of the thymus.[22] In high-dose males, treatment-related increases in focal hepato-cellular necrosis and hyperplasia of the bone marrow were noted. A NOAEL of 1 mg/kg bw per day was observed based on cataractogenesis in both sexes at 3 and 10 mg/kg bw per day.[21,33]

Determination of the carcinogenicity of dinoseb from older studies is difficult because of trace contamination by the carcinogen N-nitrosodiethanolamine in certain formulations, especially the amine formulations, which are no longer used. No evidence of carcinogenicity was observed in the above-cited dietary study on rats fed dinoseb at 0, 1, 3 or 10 mg/kg bw per day over a period of two years.[32] In the 100-week feeding study cited above, performed on CD-1 mice at levels of 0, 1, 3 or 10 mg/kg bw per day, dinoseb induced hepatocellular tumours at a slightly greater incidence than in the controls, but the increase was not found to be dose-related in either sex, nor was it statistically significant. No historical control data were provided. There was no evidence of potentially predisposing lesions such as hypertrophy of the liver.[21] Although there is no strong evidence for the carcinogenicity of dinoseb, available data are inadequate for assessment of its carcinogenicity, and an adequate dietary oncogenicity study is required.

Dinoseb did not induce point mutations in tests on four different microbial systems. No metabolic activation tests were carried out.[34] Dinoseb caused DNA damage in *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* and *Salmonella typhimurium* at levels toxic to the organisms[35] but was not found to be mutagenic in other tests on a number of organisms, including *S. typhimurium*, *E. coli*, *B. subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae* and *Drosophila melanogaster*.[35–39] Dinoseb was found negative in the *S. cerevisiae* recombination assay and the unscheduled DNA synthesis test using human lung fibroblasts.[35] Dinoseb showed positive results in the SOS chromotest, a recently validated genotoxicity test for DNA adducts in *E. coli* cells. However, the addition of rat liver S9 mix significantly decreased the inducing ability of the herbicide.[40] No *in vivo* studies were found. Based on these studies, there is no strong evidence of the mutagenic potential of dinoseb.

In a three-generation (later extended to five generations) rat reproduction study,[21,24] four groups (25 per sex per group) of Charles River Sprague-Dawley derived rats of the CD strain were exposed to dinoseb in the diet at doses of 0, 1, 3 or 10 mg/kg bw per day for 29 weeks. No reproductive effects were observed other than a slight non-significant reduction in the number of progeny in the F_1 generation, although a statistically significant decrease in pup weight was observed 21 days post-partum at the highest dose level. The NOAEL for male reproductive toxicity in this study was 10 mg/kg bw per day. The NOAEL based on decreased body weight gain was 3 mg/kg bw per day.

Dinoseb (97% pure) was fed *ad libitum* at dietary concentrations of 0, 75, 150 or 225 ppm (0, 3.8, 9.1 or 15.6 mg/kg bw per day) for 11 weeks to four groups of 10 adult Sherman strain male rats, which were then bred to untreated virgin females. Another group of five animals was fed 300 ppm (22.2 mg/kg bw per day). Diets of 225 or 300 ppm dinoseb resulted in marked oligospermia (reduction in the number of spermatozoa in the semen), extensive damage to the seminiferous tissues of surviving rats and irreversible reproductive failure. In rats fed 150 ppm, decreased epididymal sperm counts, abnormal epididymal spermatozoa and histologic changes in the testes were observed; reproduction was unaffected, and the anomalies appeared to be reversible in the 16 weeks following treatment. There were no detectable effects in rats fed 75 ppm. Mating behaviour and libido appeared to be unaffected at all concentrations. The NOAEL observed for this study was 75 ppm (3.8 mg/kg bw per day).[41] Adverse effects on testes, spermatozoa and sperm motility have also been reported in other experiments on rats, at dose levels of 7.5 mg/kg bw and higher.[29,42]

In a developmental toxicity study,[43] four groups of 25 Wistar/Han rats were administered dinoseb (96.1% purity) orally by gavage at levels of 0, 1, 3 or 10 mg/kg bw per day on days 6 through 15 of gestation. Food consumption and body weight gain of highest-dose females were slightly depressed during the dosing interval but were comparable to those of other groups at the end of the experiment. No other effects were observed in females. Foetuses at the highest dose showed a slight decrease in body weight, increased incidence of skeletal ossification at a number of sites and an increase in the number of supernumerary ribs and absence of thoracic vertebrae; the latter were also absent at 3 mg/kg bw per day.[24] A NOAEL of 1 mg/kg bw per day was identified for foetal effects, based on absence of thoracic vertebrae at the next highest dose of 3 mg/kg bw per day.[21]

In an oral rabbit teratology study,[44] four groups of 16 Chinchilla rabbits were exposed by oral gavage to dinoseb (98% purity) at levels of 0, 1, 3 or 10 mg/kg bw per day on days 6 through 18 of gestation. In the highest dose group, statistically significant increases in malformations and anomalies were observed in 11 of 16 litters examined. The major developmental toxic effects were neural tube defects, including dyscrania associated with hydrocephaly, scoliosis, kyphosis, malformed or fused caudal or sacral vertebrae and encephalocele. Also observed were visceral and skeletal anomalies. The NOAEL for foetal effects was 3 mg/kg bw per day based on the occurrence of neural tube defects at the highest dose level of 10 mg/kg bw per day. There was no evidence of maternal effects at any dose level.[21,24]

In pregnant Sprague-Dawley rats fed dinoseb on days 6 to 15 of pregnancy, a decline was observed in foetal survival rates at 150 ppm and neonatal body weights at 200 ppm. Maternal body weight was also adversely affected at the 150 ppm dose level and above. A malformation (abnormally small tail) was observed at the 200 ppm level in eight of 62 foetuses, or two of six litters. The NOAEL for toxicity (body weight reduction) and foetal toxicity (survival rate) was considered to be 100 ppm, or 4.9 mg/kg bw per day.[45]

Dinoseb did not influence implantation or embryolethality in a series of experiments in which pregnant CD rats were administered dinoseb on days 6 to 15 of pregnancy by gastric intubation at doses up to 15 mg/kg bw or in the diet at 200 ppm, equivalent to 15 mg/kg bw. A significant increase in skeletal anomalies was noticed in the groups treated by gavage at 10 and 15 mg/kg bw and in the group given 200 ppm (15 mg/kg bw) via the diet. The NOAEL was 5 mg/kg bw for both maternal and foetal effects.[46]

Dinoseb did not appear to produce any significant change in pup weight, maternal weight, litter size or pup survival in CD-1 mice administered dinoseb by gavage at a dose of 15 mg/kg bw per day on days 8 to 12 of gestation.[47] This may indicate that mice are less sensitive than rats to the reproductive and teratogenic effects of dinoseb.

In a dermal developmental toxicity test, dinoseb was applied to the clipped dorsum of pregnant New Zealand white rabbits on days 7 through 19 of pregnancy at 0, 1, 3 or 9 mg/kg bw per day (18 mg/kg bw per day dose discontinued due to premature deaths). A dose-related reduction in feeding in the first week of treatment was accompanied by an overall large maternal weight loss and an elevated body temperature. The mean number of implantations was not affected by treatment, but the number of live foetuses was reduced at 9 mg/kg bw per day. The body weight of the foetuses was not affected, except for a tendency to higher body weight in the highest dose group. Cleft palate, microcephaly, hydrocephaly, microphthalmia and anophthalmia were observed in the foetuses of the highest-dose mothers, and at least two of these effects (i.e., hydrocephaly and anophthalmia) were present in the foetuses of mothers receiving 3 mg/kg bw per day. The authors suggested a NOAEL of 1 mg/kg bw per day.[48]

Effects on the immune system were investigated in inbred male hamsters (strain LHC/LAK, five to eight weeks old) in which dinoseb was found to depress both the humeral and cellular response to fluorescein-labelled ovalbumin in hamsters administered dinoseb intragastrically at one-half the LD_{50}.[49]

Rationale

Based on the above information, there is no strong evidence of the carcinogenic potential of dinoseb; however, a two-year chronic feeding and oncogenicity study in rats is required to clarify its status.

The principal toxic effects of dinoseb that are of concern are its teratogenic and foetotoxic effects at doses below those that cause maternal toxicity and its potential as a cataract-inducing agent. In a recent rat study in which dinoseb was administered by gavage, skeletal anomalies were observed at 3 mg/kg bw per day and higher; the NOAEL was 1 mg/kg bw per day.[43] This finding was supported by an oral teratology study in rabbits in which the NOAEL for neural tube defects was 3 mg/kg bw per day;[44] a dermal teratology study in rabbits with a NOAEL of 1 mg/kg bw per day;[48] and a 100-week dietary study in mice in which the NOAEL for cataract formation was 1 mg/kg bw per day.[33]

The acceptable daily intake (ADI) is derived as follows:

$$\text{ADI} = \frac{1 \text{ mg/kg bw per day}}{1000} = 0.001 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 1 mg/kg bw per day is the NOAEL for the rat reproduction study[43]
- 1000 is the uncertainty factor (×10 for intraspecies variation; ×10 for interspecies variation; and ×10 for teratogenicity, considered to be a serious effect; in addition, there are limitations in the toxicity data base —i.e., other toxicological studies are needed).

Because of the significant toxic effects (i.e., foetotoxicity) and the probability that dinoseb will be withdrawn from the market, it was decided that a maximum acceptable concentration (MAC) should be set rather than an interim MAC. Based on the above ADI, the MAC for dinoseb in drinking water is calculated as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.001 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg bw} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} = 0.01 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.001 mg/kg bw per day is the ADI, as derived above
- 70 kg bw is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of daily intake of dinoseb allocated to drinking water (the theoretical maximum daily intake is 0.6 µg/kg bw,[21] or 60% of the ADI
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

References

1. McRae, B. The characterization and identification of potentially leachable pesticides and areas vulnerable to groundwater contamination by pesticides in Canada. Issues, Planning and Priorities Division, Pesticides Directorate, Agriculture Canada. Backgrounder 89-01 (1989).

2. McRae, B. The characterization and identification of potentially leachable pesticides and areas vulnerable to groundwater contamination by pesticides in Canada. Addendum. Issues, Planning and Priorities Division, Pesticides Directorate, Agriculture Canada. Backgrounder 89-01 (1989).

3. Worthing, C.R. (ed.). The pesticide manual. 8th edition. British Crop Protection Council, Surrey, England (1987).

4. Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook. 2nd edition (update April 1, 1988). Nottingham, England (1988).

5. Suntio, L.R., Shiu, W.Y., Mackay, D., Seiber, J.N. and Glotfelty, D. Critical review of Henry's law constants for pesticides. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 103: 1 (1988).

6. Dinoseb Task Force. Determination of the mobility of dinoseb in selected soils by TLC. Report No. 6015-193 (Tab 1), prepared by Hazleton Laboratories America Inc., July 19 (1985), cited in reference 24.

7. Weed Science Society of America. Herbicide handbook. 6th edition. Champaign, IL (1989).

8. Canadian Centre for Toxicology. Agricultural chemicals and farm health and safety. Guelph, Ontario, December (1984).

9. Wallnoefer, P.R., Ziegler, W., Engelhart, G. and Rothmeier, H. Transformation of dinitrophenol herbicides by *Azotobacter* sp. Chemosphere, 7(12): 967 (1978). Cited in U.S. Environmental Protection Agency. Health and environmental effects profile for dinoseb. Report No. EPA/600/X-84/322, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH (1984).

10. Matsuo, H. and Casida, J.E. Photodegradation of two dinitrophenolic pesticide chemicals, dinobuton and dinoseb, applied to bean leaves. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 5(1): 72 (1970).

11. Dinoseb Task Force. Photodegradation of dinoseb on soil. Report No. 6015-191 (Tab 3), prepared by Hazleton Laboratories America Inc., July 19 (1985), cited in reference 24.

12. Dzialo, D. Hydrolysis of dinoseb: Project No. 84239. Unpublished study prepared by Uniroyal Inc. (1984), cited in reference 24.

13. Dinoseb Task Force. Photodegradation of dinoseb in water. Report No. 6015-190 (Tab 4), prepared by Hazleton Laboratories America Inc., July 19 (1985), cited in reference 24.

14. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Unpublished report prepared for the Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare, Ottawa (1988).

15. Alberta Environment. Personal communication from David Spink, Alberta Environment, to Grace Wood, Department of National Health and Welfare, May 21 (1991).

16. Agriculture Canada. Letter from J.B. Reid, Agriculture Canada, to R.S. Tobin, Department of National Health and Welfare, October 25 (1988).

17. Agriculture Canada. Memorandum from Ila Cornish, Pesticides Directorate, Food Production and Inspection Branch, Agriculture Canada, to Grace Wood, Department of National Health and Welfare, October 12 (1988).

18. Frank, R., Clegg, B.S., Ripley, B.D. and Braun, H.E. Investigations of pesticide contaminations in rural wells, 1979–1984, Ontario, Canada. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16: 9 (1987).

19. Frank, R., Sirons, G.J. and Ripley, B.D. Herbicide contamination and decontamination of well waters in Ontario, Canada, 1969–78. Pestic. Monit. J., 13(3): 120 (1979).

20. STORET (Storage and Retrieval of Water Quality Information) data base. Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency (1987), cited in reference 24.

21. Department of National Health and Welfare. Status report—Dinoseb. Unpublished report, Health Protection Branch (1989).

22. U.S. Food and Drug Administration. Emergency suspension of registrations under FIFRA for pesticide products containing dinoseb, dinoseb salts. Fed. Regist., 51: 36634 (1986).

23. U.S. Environmental Protection Agency. US EPA method 615—chlorinated phenoxy acids. Fed. Regist., 50: 50701 (1985), cited in reference 24.

24. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory for dinoseb (draft). Office of Drinking Water (1987).

25. Becker, D.L. and Wilson, S.C. The use of activated carbon for the treatment of pesticides and pesticidal wastes. In: Carbon adsorption handbook. F. Ellerbusch and D.H. Cheremisinoff (eds.). Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI (1978).

26. Harris, C.I. and Warren, G.F. Adsorption and desorption of herbicides by soil. Weeds, 12: 120 (1964).

27. Shah, P.V., Fisher, H.L., Sumler, M.R., Monroe, R.J., Chernoff, N. and Hall, L.L. Comparison of the penetration of 14 pesticides through the skin of young and adult rats. J. Toxicol. Environ. Health, 21: 353 (1987).

28. Gibson, J.E. and Rao, K.S. Disposition of dinoseb in pregnant mice. Food Cosmet. Toxicol., 11(1): 45 (1973).

29. Hall, L., Linder, R., Scotti, R., Bruce, R., Moseman, T., Heiderscheit, D., Hinkle, T., Edgerton, S., Chaney, J., Goldstein, M., Gage, J., Farmer, L., Bennet, J., Stevens, W., Durham, W. and Curley, A. Subchronic and reproductive toxicity of dinoseb. Toxicol. Appl. Pharmacol., 45(1): 235 (1978) (abstract).

30. Hayes, W.J. Pesticides studied in man. Williams & Wilkins, Baltimore, MD (1982).

31. Spencer, H.C., Rowe, V.K., Adams, E.M. and Irish, D.D. Toxicological studies on laboratory animals of certain alkyldinitrophenols used in agriculture. J. Ind. Hyg. Toxicol., 30(1): 10 (1948).

32. Hazleton Laboratories. 104-week dietary study in rats. Dinoseb DNBP. Final report. Unpublished study, MRID 00211 (1977), cited in reference 24.

33. Brown, D. Dinoseb: a 100 week oral (dietary) toxicity and carcinogenicity study in the mouse. Performed at Hazleton Laboratories, Europe, Ltd., England (1981), cited in reference 22.

34. Anderson, K.J., Leighty, E.G. and Takahashi, M.T. Evaluation of herbicides for possible mutagenic properties. J. Agric. Food Chem., 20(3): 649 (1972).

35. Waters, M.D., Sandhu, S., Simmon, V.F., Mortelmans, K.E., Mitchell, A.D., Jorgenson, T.A., Jones, D.C., Valencia, R. and Garrett, N.E. Study of pesticide genotoxicity. Basic Life Sci., 21: 275 (1982).

36. Simmon, V.F., Mitchell, A.D. and Jorgenson, T.A. Evaluation of selected pesticides as chemical mutagens *in vitro* and *in vivo* studies. EPA 600/1-77-028, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC (1977), cited in reference 24.

37. Eisenbeis, S.J., Lynch, D.L. and Hampel, A.E. The Ames mutagen assay tested against herbicides and herbicide combinations. Soil Sci., 131(1): 44 (1981).

38. Moriya, M., Ohta, T., Watanabe, T., Kato, K. and Shirasu, Y. Further mutagenicity studies in pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat. Res., 116: 185 (1983), cited in reference 24.

39. Garrett, N.E., Stack, H.F. and Waters, M.D. Evaluation of the genetic activity profiles of 65 pesticides. Mutat. Res., 168(3): 301 (1986).

40. Xu, H.H. and Schurr, K.M. Genotoxicity of 22 pesticides in microtitration SOS chromotest. Toxic. Assess., 5(1): 1 (1990).

41. Linder, R.E., Scotti, T.M., Svendsgaard, D.J., McElroy, W.K. and Curley, A. Testicular effects of dinoseb in rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 11: 475 (1982).

42. Linder, R.E., Strader, L.F. and McElroy, W.K. Measurement of epididymal sperm motility as a test variable in the rat. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 36(3): 317 (1986).

43. Dinoseb Task Force. Probe embryotoxicity study with dinoseb technical grade in Wistar rats. Project No. 045281, prepared by Research and Consulting Company, April 22 (1986), cited in reference 24.

44. Research and Consulting Company. Embryotoxicity study with dinoseb technical grade in the rabbit (oral administration). Unpublished study (1986), cited in reference 24.

45. Spencer, F. and Sing, L.T. Reproductive toxicity in pseudo-pregnant rats following postimplantational exposure: effects of the herbicide dinoseb. Pestic. Biochem. Physiol., 18(2): 150 (1982).

46. Giavini, E., Broccia, M.L., Prati, M. and Vismara, C. Effect of method of administration on the teratogenicity of dinoseb in the rat. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 15: 377 (1986).

47. Chernoff, N. and Kavlock, R.J. An *in vivo* teratology screen utilizing pregnant mice. J. Toxicol. Environ. Health, 10(4–5): 541 (1982).

48. Johnson, E.M., Bellet, E.M., Christian, M.S. and Hoberman, A.M. The hazard identification and animal NOEL phases of developmental toxicity risk estimation: a case study employing dinoseb. In: Advances in modern environmental toxicology. Vol. 15. C.R. Cathern, M.A. Mehlman and W.L. Marcus (eds.). Princeton Scientific Publishing Co., Princeton, NJ (1988).

49. Dandliker, W.B., Hicks, A.N., Levison, S.A., Stewart, K. and Brawn, R.J. Effects of pesticides on the immune response. Environ. Sci. Technol., 14(2): 204 (1980).

Octobre 1991
(révisé en mars 1992)

Le dinoseb

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de dinoseb dans l'eau potable est de 0,01 mg/L (10 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le dinoseb, ou 2,4-dinitro-6-*sec*-butylphénol, est un herbicide sélectif non systémique, ainsi qu'un dessicant dont l'usage au Canada est modéré (de 50 000 à 300 000 kg d'ingrédient actif par année).[1,2] Ce produit est commercialisé sous forme de préparation oléagineuse ou à base de sel d'ammonium. Le dinoseb est utilisé efficacement dans la lutte contre de nombreuses dicotylédones dans les cultures comme les céréales, les plants de luzerne et de pois. Il est aussi appliqué avant la levée des mauvaises herbes dans la culture de fèves, de pois et de la pomme de terre ainsi que pour lutter contre les filets et les drageons de framboisiers et de fraisiers.[3]

Le dinoseb de qualité technique a un point de fusion compris entre 38 et 42°C. Il est donc solide ou liquide selon la température ambiante. À l'état pur, il est très soluble dans l'eau (52 g/L à 20°C) et il est soluble dans la plupart des solvants organiques.[4] La pression de vapeur du dinoseb est de 10 Pa à 20°C.[5]

On considère que le dinoseb présente une mobilité intermédiaire à élevée dans les sols de loam limoneux, de sable, de loam sableux et de loam limoneux argileux.[6] Agriculture Canada considère qu'il présente un potentiel élevé de lixiviation si l'on en juge par sa demi-vie et par son coefficient de partage dans le carbone organique du sol[1,2] même si dans certaines expériences, il n'a pas été possible d'extraire par lixiviation le dinoseb de la couche des 30 cm supérieurs de sol la première année après le traitement.[7] On a signalé que le dinoseb persiste environ deux à quatre semaines après le traitement.[7,8]

Le dinoseb a été dégradé sous l'action de trois souches d'*Azotobacter* en 6-acétamido-2-*sec*-butyl-4-nitrophénol.[9] Après avoir appliqué le dinoseb sur des feuilles de haricot exposées en plein soleil pendant 20 heures en l'espace de trois jours, on a constaté que le dinoseb s'était dégradé dans une proportion de moins de 1 pour cent.[10] Le dinoseb a été photodégradé après son application sur un sol de loam sableux exposé à la lumière naturelle du soleil en Californie (demi-vie de 14 heures) et à la lumière artificielle (demi-vie de 30 heures).[11]

En milieu aqueux, le dinoseb s'est révélé relativement stable aux pH 5, 7 et 9, à 25°C, pendant une période de 30 jours.[12] Dans l'eau superficielle exposée à la lumière naturelle du soleil, le dinoseb a présenté une demi-vie de quatorze à 18 jours; sous une lumière artificielle, sa demi-vie variant de 42 à 58 jours.[13]

Exposition

On a décelé du dinoseb dans quatorze échantillons sur 406 qui avaient été prélevés dans des réseaux de distribution municipaux et privés situés à l'Île-du-Prince-Édouard (11/40), en Ontario (3/7), au Manitoba et en Alberta entre 1978 et 1987 (limites de détection de 0,05 à 1,3 µg/L). La concentration la plus élevée ayant été enregistrée s'élevait à 16,2 µg/L. Cette concentration a été mesurée dans un puits situé à l'Î.-P.-É.[14] Aucun des plus de 900 échantillons provenant de 115 réseaux municipaux de distribution d'eau potable situés en Alberta ne présentait de concentrations décelables de dinoseb (limite de détection de 0,15 µg/L) entre 1984 et 1990.[15] Sur 45 échantillons d'eau prélevés dans des puits situés dans des exploitations agricoles du Nouveau-Brunswick où le dinoseb avait été utilisé deux ans avant l'échantillonnage (1988), 15 pour cent présentaient des concentrations décelables de résidus de dinoseb variant de 0,4 à 12,4 µg/L.[16] Vingt-trois échantillons sur 102 provenant de puits d'exploitations agricoles (dont certains prélevés en double) renfermaient du dinoseb, au moins à l'état de traces (limite de détection de 0,4 µg/L); sur 23, douze provenaient d'une seule exploitation agricole où l'on soupçonnait que les fortes concentrations mesurées (jusqu'à 200 µg/L) étaient imputables à une contamination de la tête du puits, alors que la plupart des autres présentaient des concentrations inférieures ou égales à 10 µg/L.[17] En tout, 596 exploitations agricoles de l'Ontario soupçonnées d'être contaminées par du dinoseb ont été

échantillonnées au cours de deux périodes comprises entre 1969 et 1984; des résultats positifs (limites de détection variant de 0,01 à 0,05 µg/L) ont été trouvés dans à peu près 1 pour cent des échantillons, les concentrations variant de 0,01 µg/L (principalement dues à la dérive du nuage pulvérisé) à 1000 µg/L (dues à des déversements voisins).[18,19]

Aux États-Unis, un échantillon d'eau superficielle sur les 79 prélevés renfermait du dinoseb, sa concentration maximale étant de 1 µg/L. Les échantillons d'eau souterraine étaient positifs dans 29 cas sur 819; le 85e percentile de tous les échantillons non nuls se situait à 10 µg/L, le maximum étant de 100 µg/L.[20]

On dispose de peu de données sur les résidus de dinoseb dans les produits alimentaires destinés aux consommateurs. Les cultures traitées au dinoseb ne renfermaient pas de résidus décelables; c'est pourquoi aucune autre limite maximale que la valeur générale de 100 µg/L n'a été fixée.[21] La Food and Drug Administration des É.-U. a recherché en 1985 et en 1986 des résidus de dinoseb dans 70 produits alimentaires. Des résultats positifs n'ont été décelés que dans un échantillon de farine de coton. On n'a décelé aucun résidu dans des arachides, écalées ou non, ni dans des patates (douces), des pommes de terre rouges ou blanches provenant de trois régions différentes des États-Unis.[22]

D'après la valeur de 100 µg/L établie comme limite pour les résidus négligeables de dinoseb par le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social pour les cultures traitées au dinoseb, l'apport alimentaire maximal de dinoseb est, en théorie, de 0,042 mg/jour ou 0,0006 mg/kg p.c. par jour.[21]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Pour doser le dinoseb dans l'eau, on fait appel à la chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons suivie d'une extraction de l'échantillon avec de l'oxyde d'éthyle, d'une hydrolyse avec de l'hydroxyde de potassium et d'une conversion en ester de méthyle avec du diazométhane. La limite de détection de cette méthode est d'environ 0,07 µg/L.[23]

Parmi les méthodes permettant d'éliminer le dinoseb de l'eau potable, on compte l'utilisation du charbon actif et l'échange d'ions.[24] On a réussi à éliminer presque totalement (99,98 pour cent) le dinoseb d'une eau de lac contaminée, grâce à trois colonnes de charbon actif placées en série.[25] On a constaté que l'échange anionique (avec Amberlite IRA-400) permettait d'adsorber le dinoseb de manière à ne laisser en solution qu'une quantité inférieure à la limite de détection.[26] On s'attend à ce que le dinoseb soit éliminé, grâce aux dispositifs de purification de l'eau au charbon actif qui s'installent au point d'utilisation sur les robinets d'approvisionnement en eau potable individuels.

Effets sur la santé

Le dinoseb est bien absorbé par voie orale et par voie dermique. Une étude effectuée chez le lapin a montré que 66 pour cent d'une seule dose orale de 3 mg/kg p.c. était absorbée. Une application cutanée s'est traduite par 68 pour cent d'absorption après une semaine.[21] La pénétration transdermique s'est révélée liée à l'âge, le produit étant plus facilement absorbé chez le rat adulte femelle (de 86 à 93 pour cent) que chez le jeune rat.[27]

Le dinoseb était métabolisé à 50 pour cent après 24 heures chez la souris adulte par voie orale et intrapéritonéale, mais seulement 15 et 43 pour cent étaient métabolisés chez l'embryon, respectivement, après administration par voie orale et par voie intrapéritonéale. On a montré qu'il ne s'accumulait pas de quantités appréciables de dinoseb dans le sang, le foie ou les reins. Les concentrations tissulaires chez l'embryon n'ont jamais dépassé 2,5 pour cent des concentrations dans le plasma maternel quelle que soit la voie d'administration.[28] Parmi les produits du métabolisme, on compte des nitroaminophénols, des diaminophénols et des dinitrophénols.[24] Chez des rats de souche Sherman alimentés avec de la nourriture renfermant du dinoseb (de 0 à 500 ppm) pendant 60 jours, on a noté des concentrations décroissantes et liées à la dose de résidus dans les éléments suivants : sang > fèces > urine > tissus adipeux > cerveau > foie.[29]

On a signalé un certain nombre d'intoxications, notamment des cas de mortalité, touchant des personnes ayant ingéré du dinoseb concentré ou ayant été exposées par voie dermique à du dinoseb en milieu de travail. Les symptômes d'intoxication aiguë sont entre autres les suivants : vomissement, douleur et gonflement des yeux, baisse de la vue, céphalée, malaise, lassitude, transpiration excessive, anorexie, douleur dans la poitrine et dans l'abdomen, soif excessive, insomnie, perte de poids, jaunissement généralisé de la peau et souffle court. On a noté également des cas de changement de personnalité chez certains individus. Des composés du dinitrophénol utilisés pour favoriser la perte de poids dans les années 1930 ont provoqué l'apparition de cataractes.[30] Le dinoseb est très toxique pour les humains et l'on croit qu'il agit en interrompant la phosphorylation oxydative.[4,21]

La toxicité aiguë du dinoseb est élevée, la DL_{50} par voie orale variant de 37 à 58 mg/kg p.c. chez le rat et s'élevant à 25 mg/kg p.c. chez le cobaye. La DL_{50} percutanée est de 50 mg/kg chez le rat, de 80 à 200 mg/kg chez le lapin et de 500 mg/kg chez le cobaye. On a également observé de légères irritations de la peau

et des yeux chez le lapin. Chez les rats mâles (souche non spécifiée) à qui l'on avait administré du dinoseb (pur à 99 pour cent) par voie alimentaire, à raison de 0, 1,35, 2,7, 5,4 ou 13,5 mg/kg par jour pendant six mois, on a observé une augmentation du poids du foie à la dose de 5,4 mg/kg parjour ainsi qu'une mortalité accrue à la dose la plus élevée.[31] Au cours d'une étude de 90 jours effectuée en 1967, on a administré du dinoseb par voie alimentaire, à raison de 0, 50, 100 ou 200 ppm. On a ainsi noté des effets sur le coeur (endocardite) à la dose la plus élevée; la dose sans effet nocif observé (DSENO) s'élevait à 100 ppm, soit 3,8 mg/kg p.c.[21]

Quatre groupes de rats (60 par sexe par dose, souche non spécifiée) ont reçu du dinoseb (pureté non spécifiée) par voie alimentaire pendant une période allant jusqu'à deux ans, à raison de 0, 1, 3 ou 10 mg/kg p.c. par jour. On n'a observé aucun changement lié à la dose concernant les paramètres suivants : histopathologie, hématologie, chimie du sang ou autres, mais on a décelé une diminution, liée à la dose, du poids moyen de la thyroïde chez tous les mâles traités. La plus faible dose avec effet nocif observé (PFDENO) était de 1 mg/kg p.c. par jour dans le cas de cette étude.[32] On ne dispose pas de détails suffisants qui permettent d'évaluer l'importance des effets signalés.

Dans le cadre d'une étude de l'oncogénicité portant sur des souris CD-1 (50 par sexe par dose) à qui l'on avait administré par voie alimentaire des doses de 0, 1, 3 ou 10 mg/kg p.c. par jour pendant 100 semaines, la constatation la plus intéressante était l'apparition de cataractes chez les deux sexes aux concentrations de 3 et 10 mg/kg p.c. On a montré que toutes les doses avaient des effets nocifs sur les organes reproducteurs mâles, notamment l'hypospermatogenèse et la dégénération des testicules, mais ces effets n'étaient pas liés à la dose. On a également signalé que le dinoseb provoquait un changement d'aspect du thymus.[22] Chez les mâles ayant reçu une forte dose, on a constaté une nécrose hépatocellulaire focale et une hyperplasie de la moelle osseuse accrues. On a noté une DSENO de 1 mg/kg p.c. en s'appuyant sur la cataractogenèse chez les deux sexes aux doses de 3 et 10 mg/kg p.c. par jour.[21,33]

Il est difficile de déterminer le pouvoir cancérogène du dinoseb d'après des études plus anciennes à cause de la contamination par des traces du cancérogène N-nitrosodiéthanolamine dans certaines formulations, en particulier dans les formulations d'amine qui ne sont plus utilisées. Aucun signe de cancérogénicité n'a été relevé dans les études susmentionnées portant sur des doses alimentaires de dinoseb administrées à des rats à raison de 0, 1, 3, ou 10 mg/kg p.c. par jour pendant une période de deux ans.[32] Au cours de l'étude précitée portant sur un régime alimentaire de 100 semaines, réalisée chez la souris CD-1 à raison de 0, 1, 3, ou 10 mg/kg p.c. par jour, le dinoseb a provoqué l'apparition de tumeurs hépatocellulaires avec une incidence légèrement supérieure à celle qui a été observée chez les témoins. On a constaté cependant que cette incidence accrue n'était pas liée à la dose, quel que soit le sexe, et qu'elle n'était pas statistiquement significative. On n'a fourni aucune données antérieures, ni relevé aucun signe de lésions prédisposantes en puissance comme l'hypertrophie du foie.[21] Bien qu'on ne dispose d'aucune indication sûre de la cancérogénicité du dinoseb, les données actuelles ne nous permettent pas d'évaluer son pouvoir cancérogène. Pour ce faire, il faudrait entreprendre une étude appropriée de l'oncogénicité par voie alimentaire.

Le dinoseb n'a provoqué aucune mutation ponctuelle au cours d'essais portant sur quatre systèmes microbiens différents. Aucun essai d'activation métabolique n'a toutefois été effectué.[34] Le dinoseb a porté atteinte à l'ADN chez *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* et *Salmonella typhimurium* à des concentrations toxiques pour ces organismes,[35] mais il ne s'est pas révélé mutagène durant d'autres essais chez un certain nombre d'organismes, notamment *S. typhimurium*, *E. coli*, *B. subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Drosophila melanogaster*.[35-39] Le dinoseb a donné des résultats négatifs lors d'essais de recombinaison portant sur *S. cerevisiae* et pendant un essai de synthèse non programmée de l'ADN effectué à partir de fibroblastes de poumons humains.[35] Le dinoseb a donné des résultats positifs dans le cas du chromotest SOS, un essai récemment validé pour déceler des produits d'addition de l'ADN dans des cellules d'*E. coli*. Toutefois, l'addition de mélange S9 de foie de rat a fait diminuer de beaucoup la capacité d'induction de cet herbicide.[40] On n'a pas trouvé d'études effectuées *in vivo*. D'après les études existantes, rien n'indique clairement que le dinoseb soit doué d'un pouvoir mutagène.

Dans le cadre d'une étude de reproduction portant sur trois générations de rat (prolongée ultérieurement jusqu'à cinq générations),[21,24] quatre groupes (25 par sexe par groupe) de rats Charles River Sprague-Dawley ont été exposés au dinoseb par voie alimentaire à raison de 0, 1, 3 ou 10 mg/kg p.c. par jour pendant 29 semaines. Aucun effet sur la reproduction n'a été observé, mis à part une légère réduction non significative, en nombre, de la progéniture de la génération F_1. Cependant, une diminution statistiquement significative du poids des petits a été observée 21 jours post-partum, à la dose la plus forte. La DSENO dans le cas de la toxicité sur la reproduction chez les mâles s'élevait à 10 mg/kg p.c. par jour d'après cette étude. La DSENO fondée sur le ralentissement du gain pondéral était de 3 mg/kg p.c. par jour.

On a introduit du dinoseb (pur à 97 pour cent) dans les aliments donnés à volonté à raison de 0, 75, 150 ou 225 ppm (0, 3,8, 9,1 ou 15,6 mg/kg p.c. par jour)

pendant onze semaines à quatre groupes de dix rats adultes mâles de souche Sherman qui ont été ensuite accouplés avec des femelles vierges non traitées. Un autre groupe de cinq animaux ont reçu 300 ppm (22,2 mg/kg p.c. par jour). Des rations de 225 ou 300 ppm de dinoseb ont donné lieu à une oligospermie marquée (réduction du nombre de spermatozoïdes dans le sperme), à des lésions importantes aux tissus séminifères chez les rats ayant survécu et à une incapacité de reproduction irréversible. Chez les rats ayant reçu 150 ppm, on a observé une baisse de la numération épididymaire des spermatozoïdes ainsi que des changements histologiques dans les testicules; la reproduction n'a pas été touchée et les anomalies ont semblé irréversibles pendant les seize semaines suivant le traitement. On n'a observé aucun effets décelables chez les rats ayant reçu des rations de 75 ppm. Pour toutes les concentrations, le comportement d'accouplement et la libido n'ont pas été touchés en apparence. Au cours de cette étude, la DSENO était de 75 ppm (3,8 mg/kg p.c. par jour).[41] On a également signalé des effets nocifs sur les testicules, les spermatozoïdes et sur la motilité des spermes pendant d'autres expériences réalisées chez des rats à des doses égales ou supérieures à 7,5 mg/kg p.c.[29,42]

Dans une étude portant sur la toxicité liée au développement,[43] quatre groupes de 25 rats Wistar/Han ont été gavés de dinoseb (pur à 96,1 pour cent) par voie orale, à raison de 0, 1, 3 ou 10 mg/kg p.c. par jour, du 6e au 15e jour de gestation. La consommation alimentaire et le gain pondéral des femelles ayant reçu la dose la plus élevée ont légèrement diminué au cours de l'intervalle d'administration, mais ils étaient comparables à ceux d'autres groupes à la fin de l'expérience. On n'a observé aucun autre effet chez les femelles. À la dose la plus élevée, les foetus ont présenté une légère diminution de poids, une incidence accrue de l'ossification squelettique en un certain nombre de points et une augmentation des côtes surnuméraires; on a également noté l'absence de vertèbres thoraciques. Ces dernières étaient aussi absentes à la dose de 3 mg/kg p.c. par jour.[24] On a déterminé que la DSENO était de 1 mg/kg p.c. par jour dans le cas des effets sur le foetus en se basant sur l'absence de vertèbres thoraciques à la dose supérieure suivante, soit 3 mg/kg p.c. par jour.[21]

Dans le cadre d'une étude tératologique,[44] quatre groupes de seize lapins chinchilla ont été exposés par gavage oral à du dinoseb (pur à 98 pour cent), à raison de 0, 1, 3 ou 10 mg/kg p.c. par jour, du 6e au 18e jour de gestation. Dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, on a observé des augmentations statistiquement significatives de malformations et d'anomalies chez onze des seize portées. Parmi les principaux effets toxiques sur le développement, on a noté des défauts touchant le tube neural, notamment une dyscrânie associée à l'hydrocéphalie, la scoliose, la kyphose, des vertèbres caudales ou sacrées mal formées ou fusionnées et l'encéphalocèle. On a également observé des anomalies des viscères et du squelette. La DSENO dans le cas des effets sur le foetus était de 3 mg/kg p.c. par jour d'après l'apparition de défauts touchant le tube neural à la dose la plus élevée qui était de 10 mg/kg p.c. par jour. Rien n'a indiqué la présence d'effets maternels quelle que soit la dose.[21,24]

Après avoir administré du dinoseb du 6e au 15e jour de gestation à des rates Sprague-Dawley gravides, on a observé une baisse des taux de survie du foetus à la concentration de 150 ppm et des poids corporels néonatals à la concentration de 200 ppm. Le poids corporel de la mère a également été affecté aux concentrations égales ou supérieures à 150 ppm. On a observé une malformation (queue anormalement courte) à 200 ppm chez huit des 62 foetus ou dans deux des six portées. On a considéré que la DSENO en ce qui concerne la toxicité (réduction du poids corporel) et la toxicité foetale (taux de survie) s'élevait à 100 ppm ou 4,9 mg/kg p.c. par jour.[45]

Le dinoseb n'a pas influé sur l'implantation ni sur la létalité chez les embryons au cours d'une série d'expériences consistant à administrer du dinoseb à des rates CD gravides, du 6e au 15e jour de gestation, par intubation gastrique à raison 15 mg/kg p.c. ou dans la ration alimentaire à raison de 200 ppm, l'équivalent de 15 mg/kg p.c. Une augmentation importante des anomalies du squelette a été notée chez les groupes traités par gavage aux doses de 10 et 15 mg/kg p.c. et dans le groupe ayant reçu 200 ppm (15 mg/kg p.c.) dans sa ration alimentaire. La DSENO était de 5 mg/kg p.c. dans le cas des effets maternels et des effets foetaux.[46]

Le dinoseb n'a pas semblé provoquer de changements significatifs concernant les paramètres suivants : poids des petits, poids maternel, nombre de petits par portée, survie des petits, chez des souris CD-1 gavées à raison de 15 mg/kg p.c. par jour administrés du 8e au 12e jour de gestation.[47] Il est donc possible que les souris soient moins sensibles que les rats aux effets du dinoseb sur la reproduction et à ses effets tératogènes.

Dans le cadre d'un test cutané portant sur la toxicité liée au développement, on a appliqué du dinoseb sur le dos tondu de lapines blanches de Nouvelle-Zélande gravides, du 7e au 19e jour de gestation, à raison de 0, 1, 3 ou 9 mg/kg p.c. par jour (l'essai avec la dose de 18 mg/kg p.c. par jour a été interrompu pour cause de mort prématurée). La réduction de l'alimentation, liée à la dose, pendant la première semaine de traitement s'est accompagnée d'une baisse globale d'importance du poids maternel et d'une élévation de la température corporelle. Le nombre moyen d'implantations n'a pas été touché par le traitement, mais le nombre de foetus vivants a diminué à la dose de 9 mg/kg p.c. par jour.

Chez le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, le poids corporel des foetus n'a pas été touché, sauf qu'il avait tendance à être plus élevé. On a noté des cas de fente palatine, de microcéphalie, d'hydrocéphalie, de microphtalmie et d'anophtalmie chez les foetus des mères ayant reçu la dose la plus élevée. On a constaté la présence d'au moins deux de ces effets (comme l'hydrocéphalie et l'anophtalmie) chez les foetus issus de mères à qui l'on avait administré 3 mg/kg p.c. par jour. Les auteurs ont proposé une DSENO de 1 mg/kg p.c. par jour.[48]

On a étudié les effets sur le système immunitaire chez des hamsters mâles consanguins (souche LHC/LAK, âgés de cinq à huit semaines). On a ainsi constaté que le dinoseb réduisait la réponse humérale et la réponse cellulaire à l'ovalbumine marquée à la fluorescéine chez des hamsters à qui l'on avait administré par voie intragastrique la moitié de la DL_{50} de dinoseb.[49]

Justification

D'après l'information susmentionnée, rien n'indique clairement que le dinoseb possède un pouvoir cancérogène; toutefois, pour éclaircir la situation, il serait nécessaire d'effectuer une étude d'administration chronique et d'oncogénicité de deux ans chez le rat.

Les principaux effets toxiques du dinoseb qui suscitent des inquiétudes sont les effets tératogènes et foetotoxiques aux doses inférieures à celles qui provoquent une toxicité maternelle ainsi que son potentiel en tant qu'agent inducteur de cataractes. Dans une étude récente portant sur des rats ayant reçu du dinoseb par gavage, on a observé des anomalies du squelette aux doses égales ou supérieures à 3 mg/kg p.c. par jour; la DSENO était de 1 mg/kg p.c. par jour.[43] Cette constatation a été étayée par une étude tératologique par voie orale effectuée chez le lapin au cours de laquelle la DSENO touchant les défauts du tube neural était de 3 mg/kg p.c. par jour[44] ainsi que par une étude tératologique par voie dermique réalisée chez le lapin qui a donné une DSENO de 1 mg/kg p.c. par jour;[48] et par une étude alimentaire de 100 semaines chez la souris au cours de laquelle la DSENO touchant la formation de cataractes était de 1 mg/kg p.c. par jour.[33]

L'apport quotidien acceptable (AQA) est calculé comme suit :

$$\text{AQA} = \frac{\text{1 mg/kg p.c. par jour}}{\text{1 000}} = \text{0,001 mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 1 mg/kg p.c. par jour représente la DSENO dans le cas de l'étude de reproduction chez le rat[43]
- 1 000 est le facteur d'incertitude (multiplié par 10 pour la variation intraspécifique; multiplié par 10 pour la variation interspécifique; et multiplié par 10 pour la tératogénicité, considérée comme un effet grave; en outre, la base de données sur la toxicité est limitée, notamment la nécessité d'entreprendre d'autres études toxicologiques).

À cause de ses effets toxiques importants (c.-à-d. la foetotoxicité) et du fait que le dinoseb sera probablement retiré du marché, on a décidé de fixer une concentration maximale acceptable (CMA) plutôt qu'une CMA provisoire. En se basant sur l'AQA, on calcule la CMA de dinoseb dans l'eau potable comme suit :

$$\text{CMA} = \frac{\text{0,001 mg/kg p.c. par jour} \times \text{70 kg p.c.} \times \text{0,20}}{\text{1,5 L/jour}} = \text{0,01 mg/L}$$

où :

- 0,001 mg/kg p.c. par jour est l'AQA, tel qu'il a été calculé ci-dessus
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien de dinoseb attribuée à l'eau potable (apport quotidien maximal théorique de 0,6 µg/kg p.c.[21] ou 60 pour cent de l'AQA
- 1,5 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable d'un adulte.

Références bibliographiques

1. McRae, B. The characterization and identification of potentially leachable pesticides and areas vulnerable to groundwater contamination by pesticides in Canada. Division des questions d'actualité, de la planification et des priorités, Direction des pesticides, Agriculture Canada, Documentation 89-01 (1989).

2. McRae, B. The characterization and identification of potentially leachable pesticides and areas vulnerable to groundwater contamination by pesticides in Canada. Addendum. Division des questions d'actualité, de la planification et des priorités, Direction des pesticides, Agriculture Canada, Documentation 89-01 (1989).

3. Worthing, C.R. (dir. de publ.). The pesticide manual, 8e édition. British Crop Protection Council, Surrey, Angleterre (1987).

4. Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook, 2e édition (mise à jour le 1er avril 1988). Nottingham, Angleterre (1988).

5. Suntio, L.R., Shiu, W.Y., Mackay, D., Seiber, J.N. et Glotfelty, D. Critical review of Henry's law constants for pesticides. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 103: 1 (1988).

6. Dinoseb Task Force. Determination of the mobility of dinoseb in selected soils by TLC. Rapport nº 6015-193 (Tab 1), préparé par Hazleton Laboratories America Inc., 19 juillet (1985), cité au renvoi 24.

7. Weed Science Society of America. Herbicide handbook, 6e édition. Champaign, IL (1989).

8. Centre canadien de toxicologie. Agricultural chemicals and farm health and safety. Guelph (Ontario), décembre (1984).

9. Wallnoefer, P.R., Ziegler, W., Engelhart, G. et Rothmeier, H. Transformation of dinitrophenol herbicides by *Azotobacter* sp. Chemosphere, 7(12): 967 (1978). Cité dans U.S. Environmental Protection Agency, Health and environmental effects profile for dinoseb, rapport nº EPA/600/X-84/322, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH (1984).

10. Matsuo, H. et Casida, J.E. Photodegradation of two dinitrophenolic pesticide chemicals, dinobuton and dinoseb, applied to bean leaves. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 5(1): 72 (1970).

11. Dinoseb Task Force. Photodegradation of dinoseb on soil. Rapport nº 6015-191 (Tab 3), préparé par Hazleton Laboratories America Inc., 19 juillet (1985), cité au renvoi 24.

12. Dzialo, D. Hydrolysis of dinoseb: Project No. 84239. Étude non publiée préparée par Uniroyal Inc. (1984), cité au renvoi 24.

13. Dinoseb Task Force. Photodegradation of dinoseb in water. Rapport nº 6015-190 (Tab 4), préparé par Hazleton Laboratories America Inc., 19 juillet (1985), cité au renvoi 24.

14. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport non publié préparé pour la Direction de l'hygiène du milieu, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa (1988).

15. Alberta Environment. Communication personnelle provenant de David Spink, Alberta Environment, adressée à Grace Wood, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, le 21 mai (1991).

16. Agriculture Canada. Lettre de J.B. Reid, Agriculture Canada, adressée à R.S. Tobin, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, le 25 octobre (1988).

17. Agriculture Canada. Mémoire d'Ila Cornish, Direction des pesticides, Direction générale de la production et de l'inspection des aliments, Agriculture Canada, adressée à Grace Wood, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, le 12 octobre (1988).

18. Frank, R., Clegg, B.S., Ripley, B.D. et Braun, H.E. Investigations of pesticide contaminations in rural wells, 1979–1984, Ontario, Canada. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16: 9 (1987).

19. Frank, R., Sirons, G.J. et Ripley, B.D. Herbicide contamination and decontamination of well waters in Ontario, Canada, 1969–78. Pestic. Monit. J., 13(3): 120 (1979).

20. Banque de données STORET (Storage and Retrieval of Water Quality Information). Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency (1987), cité au renvoi 24.

21. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Rapport de situation—Dinoseb. Rapport non publié, Direction générale de la protection de la santé (1989).

22. U.S. Food and Drug Administration. Emergency suspension of registrations under FIFRA for pesticide products containing dinoseb, dinoseb salts. Fed. Regist., 51: 36634 (1986).

23. U.S. Environmental Protection Agency. U.S. EPA method 615 —chlorinated phenoxy acids. Fed. Regist., 50: 50701 (1985), cité au renvoi 24.

24. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory for dinoseb (draft). Office of Drinking Water (1987).

25. Becker, D.L. et Wilson, S.C. The use of activated carbon for the treatment of pesticides and pesticidal wastes. Dans : Carbon adsorption handbook. F. Ellerbusch et D.H. Cheremisinoff (éditeurs). Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI (1978).

26. Harris, C.I. et Warren, G.F. Adsorption and desorption of herbicides by soil. Weeds, 12: 120 (1964).

27. Shah, P.V., Fisher, H.L., Sumler, M.R., Monroe, R.J., Chernoff, N. et Hall, L.L. Comparison of the penetration of 14 pesticides through the skin of young and adult rats. J. Toxicol. Environ. Health, 21: 353 (1987).

28. Gibson, J.E. et Rao, K.S. Disposition of dinoseb in pregnant mice. Food Cosmet. Toxicol., 11(1): 45 (1973).

29. Hall, L., Linder, R., Scotti, R., Bruce, R., Moseman, T., Heiderscheit, D., Hinkle, T., Edgerton, S., Chaney, J., Goldstein, M., Gage, J., Farmer, L., Bennet, J., Stevens, W., Durham, W. et Curley, A. Subchronic and reproductive toxicity of dinoseb. Toxicol. Appl. Pharmocol., 45(1): 235 (1978) (résumé).

30. Hayes, W.J. Pesticides studied in man. Williams & Wilkins, Baltimore, MD (1982).

31. Spencer, H.C., Rowe, V.K., Adams, E.M. et Irish, D.D. Toxicological studies on laboratory animals of certain alkyldinitrophenols used in agriculture. J. Ind. Hyg. Toxicol., 30(1): 10 (1948).

32. Hazleton Laboratories. 104-week dietary study in rats. Dinoseb DNBP. Rapport final. Étude non publiée. MRID 00211 (1977), cité au renvoi 24.

33. Brown, D. Dinoseb: a 100 week oral (dietary) toxicity and carcinogenicity study in the mouse. Étude effectuée par Hazleton Laboratories, Europe, Ltd., Angleterre (1981), cité au renvoi 22.

34. Anderson, K.J., Leighty, E.G. et Takahashi, M.T. Evaluation of herbicides for possible mutagenic properties. J. Agric. Food Chem., 20(3): 649 (1972).

35. Waters, M.D., Sandhu, S., Simmon, V.F., Mortelmans, K.E., Mitchell, A.D., Jorgenson, T.A., Jones, D.C., Valencia, R. et Garrett, N.E. Study of pesticide genotoxicity. Basic Life Sci., 21: 275 (1982).

36. Simmon, V.F., Mitchell, A.D. et Jorgenson, T.A. Evaluation of selected pesticides as chemical mutagens *in vitro* and *in vivo* studies. EPA 600/1-77-028, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC (1977), cité au renvoi 24.

37. Eisenbeis, S.J., Lynch, D.L. et Hampel, A.E. The Ames mutagen assay tested against herbicides and herbicide combinations. Soil Sci., 131(1): 44 (1981).

38. Moriya, M., Ohta, T., Watanabe, T., Kato, K. et Shirasu, Y. Further mutagenicity studies in pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat. Res., 116: 185 (1983), cité au renvoi 24.

39. Garrett, N.E., Stack, H.F. et Waters, M.D. Evaluation of the genetic activity profiles of 65 pesticides. Mutat. Res., 168(3): 301 (1986).

40. Xu, H.H. et Schurr, K.M. Genotoxicity of 22 pesticides in microtitration SOS chromotest. Toxic. Assess., 5(1): 1 (1990).

41. Linder, R.E., Scotti, T.M., Svendsgaard, D.J., McElroy, W.K. et Curley, A. Testicular effects of dinoseb in rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 11: 475 (1982).

42. Linder, R.E., Strader, L.F. et McElroy, W.K. Measurement of epididymal sperm motility as a test variable in the rat. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 36(3): 317 (1986).

43. Dinoseb Task Force. Probe embryotoxicity study with dinoseb technical grade in Wistar rats. Projet nº 045281, préparé par la Research and Consulting Company, le 22 avril (1986), cité au renvoi 24.

44. Research and Consulting Company. Embryotoxicity study with dinoseb technical grade in the rabbit (oral administration). Étude non publiée (1986), cité au renvoi 24.

45. Spencer, F. et Sing, L.T. Reproductive toxicity in pseudopregnant rats following postimplantational exposure: effects of the herbicide dinoseb. Pestic. Biochem. Physiol., 18(2): 150 (1982).

46. Giavini, E., Broccia, M.L., Prati, M. et Vismara, C. Effect of method of administration on the teratogenicity of dinoseb in the rat. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 15: 377 (1986).

47. Chernoff, N. et Kavlock, R.J. An *in vivo* teratology screen utilizing pregnant mice. J. Toxicol. Environ. Health, 10(4-5): 541 (1982).

48. Johnson, E.M., Bellet, E.M., Christian, M.S. et Hoberman, A.M. The hazard identification and animal NOEL phases of developmental toxicity risk estimation: a case study employing dinoseb. Dans : Advances in modern environmental toxicology. Vol. 15. C.R. Cathern, M.A. Mehlman et W.L. Marcus (éditeurs). Princeton Scientific Publishing Co., Princeton, NJ (1988).

49. Dandliker, W.B., Hicks, A.N., Levison, S.A., Stewart, K. et Brawn, R.J. Effects of pesticides on the immune response. Environ. Sci. Technol., 14(2): 204 (1980).